

糸球体内層状結節性病変の膠原線維組成, 形成機序および疾患特異性

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 小林健一教授)

池 田 謙 三

(平成4年3月24日受付)

糸球体内層状結節性病変の形成機序を明らかにする目的で, 糖尿病性腎症53例および Crow-Fukase 症候群3例よりえられた新鮮凍結腎標本ならびにパラフィン包埋標本について, その連続切片における光顕観察所見 (periodic acid Schiff (PAS) および periodic acid silver methenamine (PAM) 染色) および蛍光観察所見 (それぞれ抗ヒト膠原線維Ⅲ型, Ⅳ型およびⅤ型単クローン抗体を用いた) を対比・検討した. なお, 後者のうち2例では糖代謝異常はみられず, 残る1例でも顕性糖尿病はみられなかった. 糖尿病性腎症例では, 結節性病変は, PAM 濃染性を示し, び慢性病変に連続する中心部の部位と, それをとりまいて, PAM 淡染性を示し, 細胞成分を欠く層状部位との2つの領域により構成されていた. 一方で, メサンギウム基質が融解・解離するもの, メサンギウム基質が係蹄壁に付着する部位 (anchor point) の離断により, 係蹄基本構造を失って微小血管瘤を形成するものまで種々の程度のメサンギウム融解が混在して観察された. 一方, Crow-Fukase 症候群の2例でも, 典型的な層状結節性病変が観察された. これらは, ほとんど PAM 淡染性の層状構造部位により構成され, 中心部の PAM 濃染領域を欠いていた. また, すべての症例に多彩なメサンギウム融解が観察された. これらの所見は, び慢性病変を欠いていた点を除き, 糖尿病性糸球体硬化症と著しく類似していた. それぞれの結節性病変における連続切片について蛍光観察したところ, PAM 淡染性の層状部位に一致してⅤ型線維が強陽性に検出された. これらの結果より, 両疾患における層状結節性病変はメサンギウム融解の再構築の過程でⅤ型線維が増生して形成されるものであり, 糖尿病性腎症に特異な病変とはいえないことが明らかとなった.

Key words diabetic laminated nodular lesion, mesangiolysis, Crow-Fukase syndrome, type IV collagen, type V collagen

近年, 糸球体硬化の観点から, 細胞外基質の増生に関する検討が注目を集めている^{1)~3)}. アミロイド結節に示されるような, 一部の外来成分の糸球体内沈着を除き⁴⁾, 多くの糸球体内結節性病変は細胞外基質の局所における増生によるものであり, 糸球体硬化の一亜型と考えられる. このような病変の構成成分を解明することは, 結節の形成機序, つまり糸球体硬化の進展過程を知る上で有力な手掛かりとなりうる.

ところでわれわれは, 従来より, 同心円層状を示す典型的な糖尿病性結節性病変に注目し, メサンギウム融解の器質化過程で形成される可能性を指摘してきた^{5,6)}. すなわち, メサンギウム融解により係蹄が嚢状に拡大すること, ついで糸球体基底膜に沿って再開通した毛細血管が, 融解・離断したメサンギウム基質を係蹄の中心方向に圧縮し, 層状構造を伴った結節性病変を形成するに至るものと推測した. ただし, この病変は, かつては糖尿病性腎症に限ってみられると考えられていたことから, その形成には糖代謝異常が必須のものと推測されていた^{6,7)}.ところが, 耐糖能異常を伴わない疾患においても類似の層状結節性病変が認められたとの報告が重ねられるようになり^{8)~11)}, メサンギウム融解より層状結節性病変への進展には, 必ずしも耐糖能異常を必要としないことが明らかとなってきた.

た.

一方, Nakamoto ら¹²⁾は, 近年, M 蛋白血症, 多発性神経炎, 内分泌異常, 皮膚症状など多彩な臨床症状を伴った形質細胞性障害の1つである Crow-Fukase 症候群^{13)~15)}にみられる糸球体病変がメサンギウム融解に特徴づけられることを指摘し, “メサンギウム融解性腎炎 (mesangiolytic glomerulonephritis)”として報告した. メサンギウム融解が存在するならば, 糖尿病性腎症と同様に Crow-Fukase 症候群においても糸球体病変進展の共通経路として層状結節性病変の出現する可能性のあることが推測される. そこで, 本研究では, 本症候群症例および糖尿病性腎症例を対象とし, 前者における層状結節性病変形成過程の有無, およびそこにおける膠原線維の分布を明らかにし, 糖尿病性結節性病変との対比を試みることにし, メサンギウム融解と層状結節性病変との関連をより明確にし, かかる共通経路の存在する可能性について検討した.

対象および方法

1. 対 象

金沢大学第1内科およびその関連病院で, 生検あるいは剖検により腎組織検査を実施した糖尿病患者53例 (男性28例, 女

Abbreviations: GBM, glomerular basement membrane; HE, hematoxylin-eosin; PAS, periodic acid Schiff; PAM, periodic acid silver methenamine

性25例, 年齢19才から76才, 平均54.8才, 生検49例, 剖検4例) および Crow-Fukase 症候群3例 (54才男性, 56才および50才女性, 生検2例, 剖検1例) を対象とした。なお, 前者の内訳は, インスリン非依存性およびインスリン依存性糖尿病がそれぞれ51例および2例であり, 腎組織検査を実施した時点での治療内容は, 13例は食事療法のみで, 7例は経口血糖降下薬で, 残りの33例はインスリン治療されていた。また後者については, 糖負荷検査を実施した2例では耐糖能異常のみられないことが確認されており, 残る1例でも, 耐糖能異常はみられたものの, 空腹時血糖値は 90mg/dl であり, 網膜症の合併はなく, 顕性糖尿病は伴っていなかった。なお, 糖尿病ならびに腎疾患の既往がなく, かつ光顕および免疫蛍光抗体法により異常が認められなかった5例の手術切除腎を正常腎組織として使用した。

Ⅱ. 病理学的検査

1. 光顕観察

生検あるいは剖検によりえられた組織を10%リン酸緩衝ホルマリン (pH 7.5) にて固定後, 4 μ m のパラフィン切片とし, hematoxylin-eosin (HE), periodic acid Schiff (PAS), periodic acid silver methenamine (PAM) の各染色を行い, 光顕観察した。また, び慢性病変の程度については, 下記のように分類した⁷⁾。

0度: 糸球体にほとんど変化が認められないもの。

I度: 糸球体の一部に PAS 陽性域の拡大を認めるもの。

II度: PAS 陽性域の拡大を糸球体全体に認めるもの。

III度: PAS 陽性域の拡大が強くなり, 血管腔の狭小化を伴うもの。

IV度: III度の変化がさらに高度となり, 硝子化を伴うもの。

なお, 本研究では, 係蹄末梢部が拡大し, 明瞭な同心円層状構造物の認められるものを層状結節性病変¹⁵⁾¹⁷⁾, また, メサンギウム領域が融解あるいは解離状態にあり, メサンギウム基質が係蹄血管壁へ付着する部位 (アンカーポイント) の離断, 係蹄の囊状拡大, 係蹄内部の毛細血管構築の不明瞭化など, 係蹄基本構造の崩壊を伴うものをメサンギウム融解とした⁵⁾⁶⁾⁸⁾¹⁹⁾。

2. 免疫蛍光抗体法

観察には新鮮凍結切片およびパラフィン切片を用いた。

1) 新鮮腎組織をラット肝に包埋し, ドライアイス・アセトンで冷却した n-ヘキサンにより凍結後, クリオスタット (Tissue Tek II, Naperville, USA) により 6 μ m に薄切した。一次抗体として, 抗ヒト膠原線維 III²⁰⁾²¹⁾, IV型 (Australian Monoclonal Development Pty. Ltd. Artarmon, Australia), および V型 (HEYL Chemical Pharmaceutical Co., Berlin, Germany) (以下それぞれ III型, IV型, V型線維を略す) 単クローン抗体 (マウス IgG) を, また二次抗体には, fluorescein isothiocyanate 標識抗マウスヒツジ IgG-F (ab')₂ (Cappel Lab., Malvern, USA) を用い, 腎内膠原線維の分布を同定した。また, III型線維単クローン抗体はヒト胎盤より抽出した III型線維を用いて作成したものであり, 交差反応の見られないことが確認されている²¹⁾。

2) パラフィン包埋標本中に, 結節性病変あるいは mesangiolysis 病変を有する糸球体を連続切片とし, 免疫蛍光抗体法所見と光顕標本とを対比, 観察した。標本の作成には, 0.01% poly-L-lysine (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) を塗布した無蛍光ガラスにパラフィン切片を貼付し, 脱パラフィ

ン後, 0.1% 塩化カルシウムを加えた 0.4% trypsin (Difco Lab., Detroit, USA), 0.005M Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.6) にて 37℃, 2時間処理した後, 上記免疫蛍光抗体法の手順により IV型および V型線維の糸球体内分布を同定した。なお, 対比用の光顕標本には PAM 染色を施した。

成 績

Ⅰ. 糖尿病性腎症における病理組織学的検討

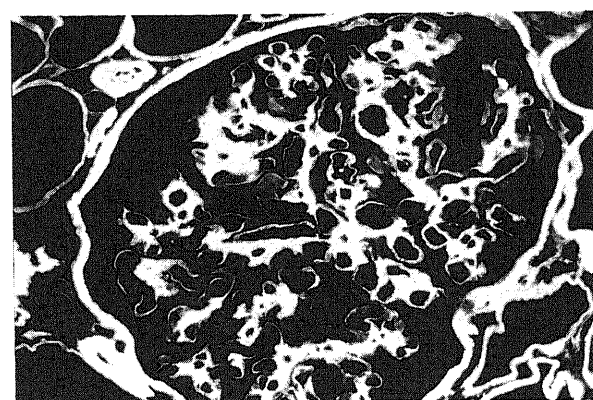
1. 光顕所見

53例中, 結節性病変は29例 (55%) に認められた。これをび慢性病変の程度別にみると, I度の12例中では2例 (17%), II度では12例中7例 (58%), III度14例中10例 (71%), およびIV度12例中10例 (83%) の頻度であり, 0度の3例については結節性病変は観察されなかった。

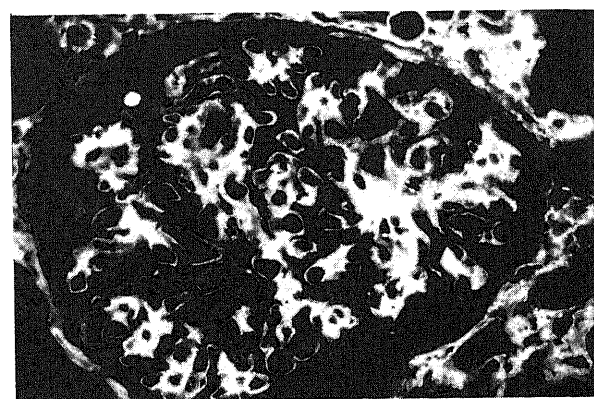
2. 光顕所見と蛍光所見との対比

1) び慢性病変: 係蹄基底膜の肥厚およびメサンギウム基質の増加として観察されたび慢性病変部位は, PAM 濃染性を示し, これに一致して IV型および V型線維が検出された (図1a, 1b)

2) 層状結節性病変およびメサンギウム融解部位: 層状結節性病変は, PAM 染色性の異なる2種類の領域, つまり結節中



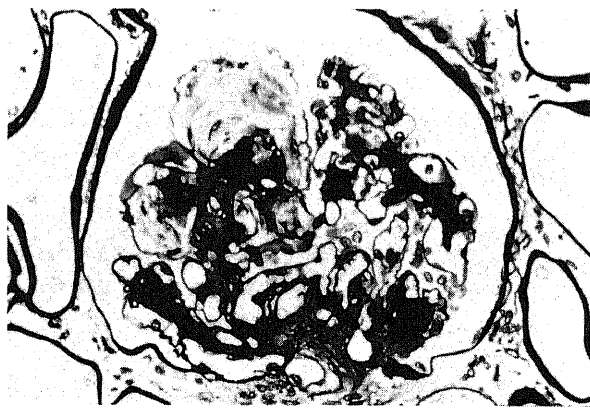
a



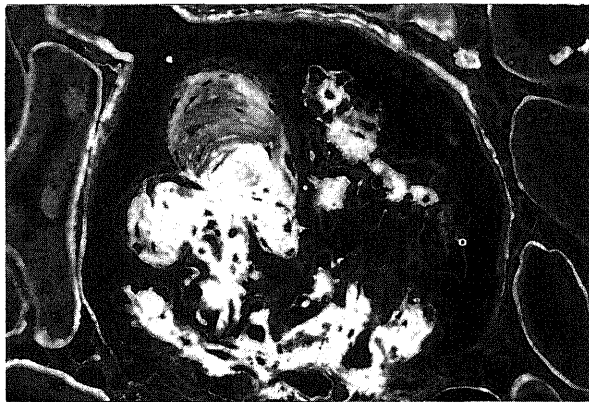
b

Fig. 1. Comparative observations of a diffuse lesion of diabetic nephropathy by immunofluorescence microscopy using serial glomerular sections. Type IV (1a) and V (1b) collagens are detected in the diffusely thickened capillary walls and enlarged mesangial area which are strongly stained with PAM stain ($\times 250$).

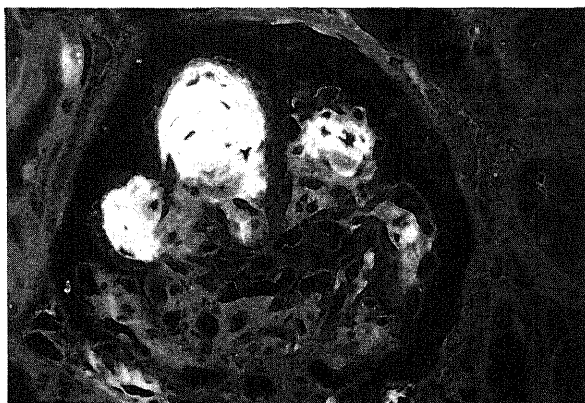
心部の小塊状を示す PAM 濃染性領域と、それを取りまく類同心円層状構造を示す PAM 淡染性領域とにより構成されていた。前者は、び慢性病変の一部として拡大したメサンギウム領域に連続しており、後者は、PAM 淡染部位と比較的薄層の PAM 濃染部位からなる層状構造を有し、全体として PAM 淡染性領域を構成していた。なお、細胞成分は係蹄血管腔と共に



a



b



c

Fig. 2. Comparative observations of a diabetic nodular lesion by light and immunofluorescence microscopies using serial glomerular sections (2a, PAM stain. 2b and 2c, immunofluorescent method. $\times 250$). Surrounding the strongly PAM-positive materials, weakly PAM-positive materials with circumferential lamination are observed (2a). Type IV collagen is mainly detected in the strongly PAM-positive area (2b), and type VI collagen in the weakly PAM-positive area (2c).

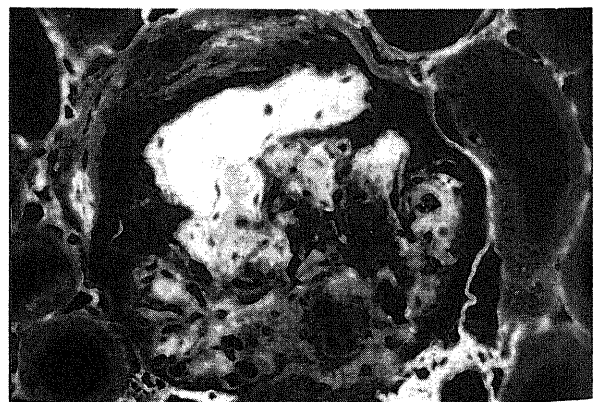
結節の周辺部に偏在して認められた (図2a)。一方のメサンギウム融解病変については、アンカーポイントの離断により係蹄が嚢状に拡大しているが、毛細血管構造は判別可能であるもの、メサンギウムの融解・離断がより高度となって内部の毛細血管構造が不明瞭となり、PAM 淡染性物質よりなる網状構造物により置換されているもの、PAM 淡染性の無構造物質が充満しているものなどが観察された。ただし、PAM 淡染性無構造物質は層状構造をとらず、かつその間に細胞成分が混在していた



a



b



c

Fig. 3. Comparative observations of a mesangiolytic lesion of diabetic nephropathy by light and immunofluorescence microscopies (3a, PAM stain. 3b and 3c, immunofluorescent method. $\times 250$). A dilated capillary lumen is occupied by the weakly PAM-positive structureless materials (3a), where type VI collagen is strongly detected (3c). Type IV collagen is observed weakly in the same area (3b).

(図3a). かかるメサンギウム融解病変および層状結節性病変の連続切片を蛍光抗体法により観察したところ、PAM 濃染部位に一致してⅣ型線維が強陽性 (図2b, 3b), Ⅴ型線維が弱陽性 (図2c, 3c) を示したが、PAM 淡染部位では、逆にⅤ型線維が強陽性を示し (図2c, 3c), Ⅳ型線維はごく軽微に検出されたに過ぎなかった (図2b, 3b). ただし、Ⅲ型線維は、び慢性病変および結節性病変のいずれの部位にも検出されなかった。

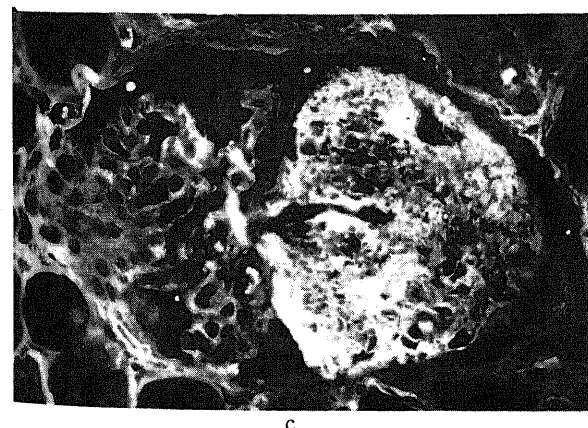
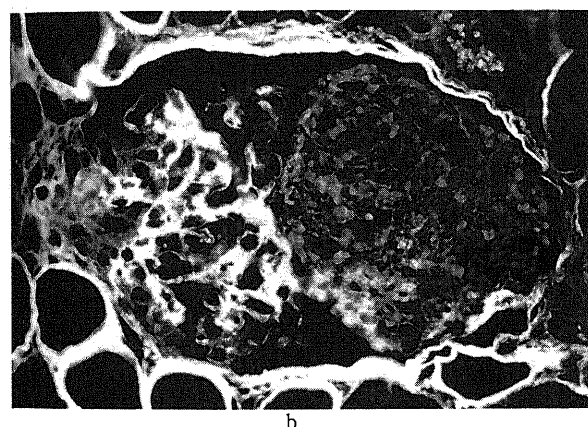
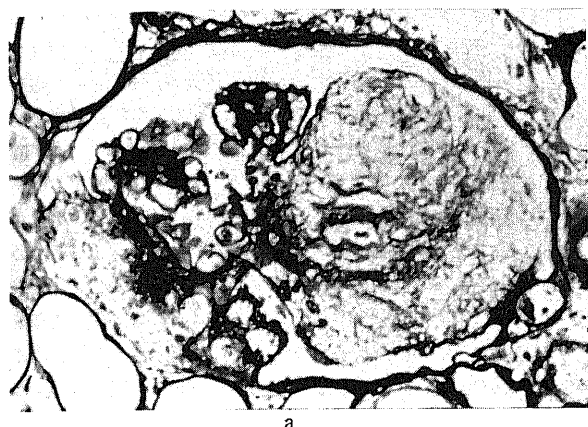


Fig. 4. Comparative observations of a mesangiolytic lesion of glomerulus seen in Crow-Fukase syndrome by light and immunofluorescence microscopies (4a, PAM stain. 4b and 4c, immunofluorescent method. $\times 250$). The involved tuft shows cystic dilatation, and is occupied by weakly PAM-positive materials appearing fibrillar meshworks (4a), where type V collagen is strongly (4c), and type IV collagen is weakly detected (4b).

Ⅱ. Crow-Fukase 症候群における病理組織学的検討

1. 光顕所見

全例にメサンギウム融解およびそれにより嚢状に拡大した係蹄がび慢性に観察された。内部構造をみると、PAM 淡染性の細線維が交錯して網状を示し、毛細血管の構造が判然としないもの (図4a), 網状構造が係蹄の中心部に偏在して一部層状を呈し、係蹄血管腔が開大して微小血管瘤を呈しているもの (図5) が観察された。この場合、小さな結節性病変との区別が困難であった。また2例では、PAM 淡染性の層状構造を有し、糸球体の半分以上を占める巨大な結節性病変が観察された。細胞成分は結節の周辺部に偏在して認められ、係蹄基底膜の直下に沿って係蹄血管腔が観察された。いずれの結節も中心部のPAM 濃染性領域を欠き、かつ層状構造は粗造であった (図6a). また、び慢性病変ならびに細動脈硬化性病変は観察されず、一方、軽度から中等度のメサンギウム領域の拡大および細胞増多が認められ、一部に係蹄壁の二重化像が観察された。

2. 光顕所見と蛍光所見との対比

メサンギウム融解部位における膠原線維組成を連続切片により蛍光観察すると、さきに示した PAM 淡染性網状構造部位 (図4a) では、嚢状に拡大した係蹄の全域にわたってⅣ型線維の反応性が減弱しており (図4b), 一方、Ⅴ型線維は強陽性に検出された (図4c). また結節性病変についても、PAM 淡染性の層状部位に一致して、Ⅳ型線維の反応性減弱、Ⅴ型線維の増強する様式が観察された (図6b, 6c).

考 察

糸球体内細胞外基質を膠原線維組成の観点より検討したところ、糖尿病性び慢性病変部位の拡大したPAM 濃染部位に一致してⅣ型・Ⅴ型線維が共に検出された。正常糸球体におけるメサンギウム基質には、Ⅳ型およびⅤ型線維が存在しており、³¹²³⁻²⁴⁾ このことから、び慢性病変は、メサンギウム基質の増生により形成されるものと推測された。

これに対し、糖尿病性層状結節性病変は、その中心部はび慢性病変部位に連続して PAM 濃染性を示したが、周辺部の層状部位は PAM 淡染性を示しており、PAM 染色に対する被染性に不連続性が認められた。蛍光所見上、PAM 淡染部位には、上記の濃染部位とは異なり、Ⅴ型線維が主体に観察され、膠原

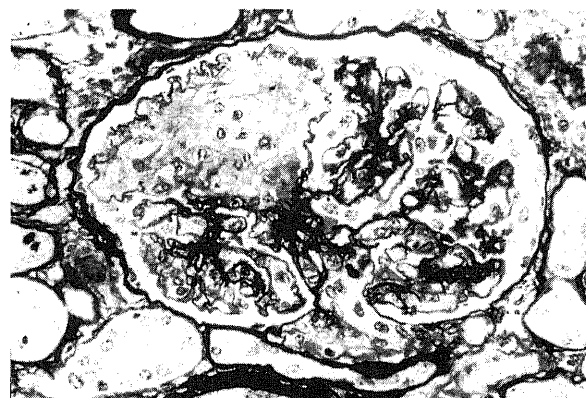
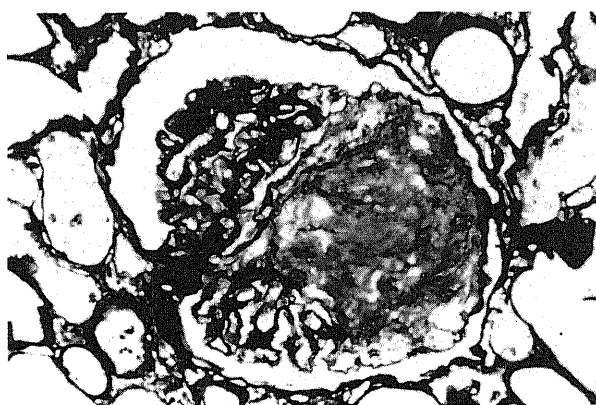
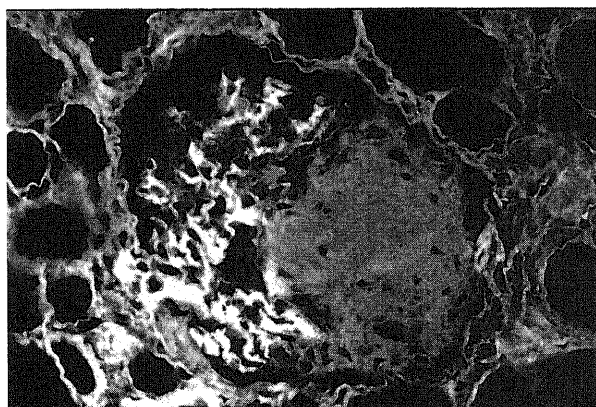


Fig. 5. A light micrograph of mesangiolysis observed in Crow-Fukase syndrome. The mesangial matrix, concentrated in the central portion of the tuft, shows a reticular meshwork (PAM stain, $\times 250$).

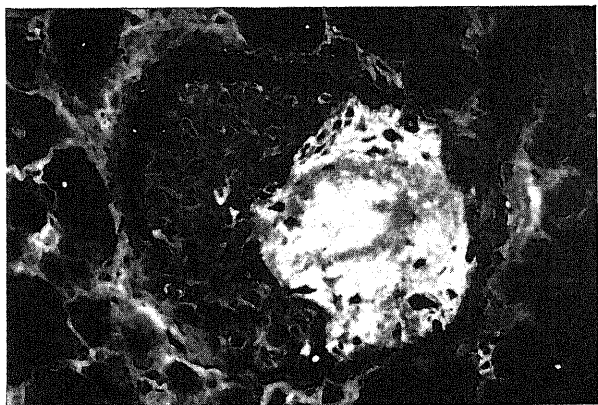
線維に関しても、PAM 染色の不連続性に一致して異質の組成を示すことが明らかとなった。このことは、この病変が、Kimmelstiel ら²⁵⁾や Dachs ら²⁶⁾が唱えたような単なるび慢性病変の拡大によって形成されるものではないことを示しており、Ⅵ型線維が主体に増生する特異な硬化過程の存在を意味している。



a



b



c

Fig. 6. Comparative observations of a nodular lesion of glomerulus seen in Crow-Fukase syndrome by light and immunofluorescence microscopies (6a, PAM stain. 6b and 6c, immunofluorescent method. $\times 250$). A roughly laminated nodular lesion consisted of weakly PAM-positive materials is observed (6a). At the corresponding site, type Ⅵ collagen is intensively (6c), and type Ⅳ is weakly detected (6b).

従来、著者らは糖尿病性結節性病変に注目し、一部の結節が、メサンギウム融解の器質化過程で形成される可能性を指摘してきた^{34,35)}。すなわち、メサンギウム融解によりメサンギウム領域全体が小葉中心性に融解して係蹄が囊状に拡大し、ついで係蹄周辺部に毛細血管が再開通することにより、融解産物が係蹄中心部に圧縮されて層状構造を示すようになる可能性であり³⁶⁾、さらに、膠原線維組成を検討した本研究により、メサンギウム融解と結節性病変との間の著しい類似性、つまり、メサンギウム融解に際して係蹄腔に増生した PAM 淡染性物質が結節性病変の層状構造部位と同様にⅥ型線維を主体として構成されていることを明らかにした。このことより、著者は、結節形成に至る以下の仮説を提唱したい。まずメサンギウム融解が生じるとともに PAM 淡染性を示すⅥ型線維が増生し、これが融解・離断した PAM 濃染性のメサンギウム基質の断片と混り合って係蹄腔に充満する。ついで、係蹄の周辺部に再開通した毛細血管により、これらの物質が係蹄の中心部に圧縮され、この過程で PAM 染色性を異にする層状構造が形成される。その結果、び慢性病変に連なり融解せずに残った PAM 濃染性領域とⅥ型線維を主要構成成分とした PAM 淡染性領域とからなる同心円層状を示す典型的な結節性病変が形成されるというものである。

ところで、メサンギウム融解を伴う糸球体病変は多数知られているが^{10,27)~29)}、糖尿病性腎症ではメサンギウム融解とともに高頻度に層状結節性病変が観察されることから、その器質化過程においてⅥ型線維の増生があること、またその背景には糖代謝以上が強く関与している可能性が推測された⁶⁷⁾。しかし、Collens ら⁸⁾は、高度蛋白尿を呈した耐糖能異常のみられない症例に、糖尿病性結節性病変と類似の層状結節性病変が認められたことを報告している。また Alpers ら¹¹⁾も、クリオグロブリン血症、高血圧症などを基礎疾患とし、糖尿病のみられない5例に層状結節性病変がみられたことを報告しており、うち3例はメサンギウム融解を伴っていたことを明記している。このことより、メサンギウム融解から層状結節への進展には必ずしも耐糖能異常を必要としない可能性が考えられる。近年、Nakamoto ら¹²⁾は、Crow-Fukase 症候群5例の腎糸球体病変を詳細に検討し、長期間かつ広範囲におよぶメサンギウム融解がその糸球体病変の本質であるものと推論した。このような背景をもとに、顕性糖尿病を伴わない3例の Crow-Fukase 症候群についてその糸球体病変を検討したところ、係蹄全体が網状構造を呈して毛細血管の構造が判然としないもの、網状構造が係蹄の中心部に偏在して一部層状を呈し、係蹄血管腔が開大して微小血管瘤を形成しているものなど、全例に多彩なメサンギウム融解が観察された。これらの病変は、さきに Saito らが糖尿病病例にみられるメサンギウム融解から結節性病変への移行過程で“無構造期 (structureless phase)”および“再構築期 (reconstructive phase)”の病変⁵⁸⁾として記載したものとときわめて類似していた。しかも、うち2例に糖尿病性腎症と類似の PAM 淡染性を示す層状構造を伴った結節性病変が認められた。これらのメサンギウム融解病変部位ならびに結節層状構造部位に、Ⅵ型線維が強陽性に、一方のⅣ型線維が弱く検出され、PAM 染色性および膠原線維組成のいずれにおいても糖尿病性メサンギウム融解および結節性病変と類似していた。このことより、Crow-Fukase 症候群においても糖尿病性腎症と同様に、メサンギウム融解の生じること、ならびにこれに続いて結

節の形成される過程の存在する可能性が考えられた。このことは、一方においては、層状結節性病変が糖尿病性腎症に特異な病変ではなく、メサンギウム融解後の再構築過程における共通経路の終末像である可能性が推測された。

従来より、われわれは、細動脈硬化性病変のより高度な糖尿病性腎症症例に、メサンギウム融解ならびに結節性病変が高頻度に出現することを明らかにし、糖尿病性メサンギウム融解の原因として、係蹄への血流障害が重要な意味を有している可能性を推測してきた⁵⁶⁾。これに対して、Crow-Fukase 症候群は、今回の検討では、糖尿病性腎症にみられるような細動脈硬化性病変が認められないこと、また一方においては、基盤となる形質細胞腫の除去により病態の改善がみられてたとの報告や³⁰⁾、免疫抑制薬と血漿交換療法との併用が有効であったとの報告がみられることより³¹⁾、その成因として形質細胞により産生されるメサンギウム毒性物質の関与している可能性が指摘されている³²⁾。このことは、両疾患におけるメサンギウム融解の原因が異なっている可能性を示唆しており、病因・病態の異なる状況下においても、メサンギウム融解から結節性病変にいたる器質化過程の存在する可能性が推測された。

ところで、メサンギウム融解に際して、Ⅵ型線維を産生していると考えられる細胞については不明である。しかし、培養実験でⅥ型線維を産生することがすでに報告されている線維芽細胞^{24,32)}と、メサンギウム細胞とが発生学的および細胞性化学的に類似性を有していることより³³⁾、メサンギウム細胞が産生細胞としてもっとも有力視される。また、メサンギウム融解においてⅥ型線維が大量に増生した要因の1つとして、Ⅳ型線維に比ベコラゲナーゼに対する抵抗性の強いことが挙げられる³⁴⁾。つまり、メサンギウム融解に伴って放出される各種蛋白分解酵素³⁵⁾により消化されにくく、安定性を示した結果である可能性が推測される。生体の面からは、メサンギウム融解により新しく生じた空間を埋めるには、不規則に重合して細線維状の網状構造を取りうるものが知られているⅥ型線維が適切であるように考えられる²³⁾。

以上、本研究により、成因の異なる2疾患において、メサンギウム融解の器質化過程で層状結節性病変が形成される共通経路のみられることが明らかになった。ただし、このような器質化過程はすべてのメサンギウム融解に普遍的にみられるものではないことより、特異な条件下において進行する過程と考えられる。

結 論

糖尿病性腎症および Crow-Fukase 症候群に認められるメサンギウム融解ならびに層状結節性病変について、その膠原線維組成を免疫組織学的に検討することにより、以下の結論をえた。

1. 糖尿病性結節性病変は、糖尿病性メサンギウム融解により生じた係蹄腔にⅥ型線維が増生して形成されるものであり、Ⅳ型線維を主体とするび慢性病変の拡大とは異なっている。
2. Crow-Fukase 症候群においても、メサンギウム融解に伴ってⅥ型線維が増生し、層状結節性病変を形成するにいたるものと推測される。
3. 糸球体内層状結節性病変は糖尿病性腎症に特異な病変ではなく、メサンギウム融解の器質化過程において、Ⅵ型線維が増生して形成される可能性が推測される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師小林健一教授に対し、衷心より深謝の意を表わします。さらに、直接御指導戴きました国立金沢病院内科木田 寛博士に深く感謝するとともに、終始御協力と御援助を戴いた第1内科第3研究室の諸先生に深謝致します。

本論文の要旨は、1989年および1990年のアメリカ腎臓学会において発表した。

文 献

- 1) Striker, L. M., Killen, P. D., Chi, E. & Striker, G. E.: The composition of glomerulosclerosis. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis, and membrano-proliferative glomerulonephritis. *Lab. Invest.*, 51, 181-191 (1984).
- 2) Bonaldio, J. F., Sage, H., Cheng, F., Bernstein, J. & Striker, G. E.: Localization of collagen type IV and V, laminin, and heparansulfate proteoglycan to the basal laminae of kidney epithelial cells in transfilter metanephric culture. *Am. J. Pathol.*, 123, 553-562 (1986).
- 3) 池田謙三, 木田 寛, 横山 仁, 内藤毅郎, 高沢和也, 五島 敏, 竹田慎一, 吉村光弘, 友杉直久, 安部俊男, 服部 信, 大島 章: 糖尿病性結節性病変の形成過程における膠原線維の関与について. *日腎誌*, 30, 67-77 (1988).
- 4) Teilum, G. & Lindahl, A.: Frequency and significance of a myeloid changes in rheumatoid arthritis. *Acta Med. Scand.*, 149, 449-455 (1954).
- 5) Saito, Y., Kida, H., Takeda, S., Yoshimura, M., Yokoyama, H., Koshino, Y. & Hattori, N.: Mesangiolysis in diabetic glomeruli: Its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int.*, 34, 398-396 (1988).
- 6) 齊藤弥章, 木田 寛, 吉村光弘, 横山 仁, 越野慶隆, 朝本輝雄, 友杉直久, 安部俊男, 服部 信: 糖尿病性腎症における Mesangiolysis について. *日腎誌*, 26, 367-375 (1984).
- 7) Gellman, D. D., Pirani, C. L., Soothill, J. F., Muehrcke R. C. & Kark, R. M.: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine*, 38, 321-369 (1959).
- 8) Collens, W. S., Silverstein, J. N. & Dobkin, G. B.: Case of a diabetic with a Kimmelstiel-Wilson syndrome and a normal glucose tolerance. *Ann. Intern. Med.*, 50, 1282-1288 (1959).
- 9) Strauss, F. G., Argy, W. P. & Schreiner, G. E.: Diabetic glomerulosclerosis in the absence of glucose intolerance. *Ann. Intern. Med.*, 75, 239-242 (1971).
- 10) Nash, D. A., Roger, P. W., Langlais, P. C. & Bunn, S. M.: Diabetic glomerulosclerosis without glucose intolerance. *Am. J. Med.*, 59, 191-199 (1975).
- 11) Alpers, C. E. & Biava, C. G.: Idiopathic lobular glomerulonephritis (nodular mesangial sclerosis): a distinct diagnostic entity. *Clin. Nephrol.*, 32, 68-74 (1989).
- 12) Nakamoto, Y., Imai, H., Yasuda, T., Asakura, K., Miura, A. & Nishimura, S.: Mesangiolytic glomerulonephritis associated with Takatsuki's syndrome. *Hum. Pathol.*, 20, 243-251 (1989).
- 13) Takatsuki, K., Uchiyama, T., Sagawa, K. & Yodoi, J.: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine

disorder: Review of 32 patients. *In* S. Seno, F. Takaku, S. Irino (eds.), International Congress Series no. 415, Topics in hematology, Proceeding of the 16th International Congress of Hematology, Kyoto, Japan, September 5-11, 1976, p454-457, Excerpta Medica, Amsterdam, 1977.

14) Crow, R. S.: Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br. Med. J.*, **2**, 802-804 (1956).

15) Bardwick, P. A., Zvaifler, N. J., Gill, G. N., Newman, D., Greenway, G. D. & Resnick, K. L.: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: The POMES syndrome. *Medicine*, **59**, 311-322 (1980).

16) Kimmelstiel, P. & Wilson, C.: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am. J. Pathol.*, **12**, 83-97 (1936).

17) Anderson, G. S.: The pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis. *J. Pathol. Bacteriol.*, **67**, 241-245 (1954).

18) Bloodworth, J. M. B. Jr: A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis 50 years after the discovery of insulin. *Hum. Pathol.*, **9**, 439-453 (1978).

19) Morita, T. & Churg, J.: Mesangiolytic. *Kidney Int.*, **24**, 1-9 (1983).

20) 大島 章, 村垣泰光, 唄 安夫, 松本栄作, 宮本 聡: 肝硬変の研究における形態学と機能学の接点. *結合組織*, **18**, 37-41 (1986).

21) Yoshioka, H., Takemura, T., Tohda, M., Arano, M., Miyamoto, H., Oshima, A. & Maki, S.: Glomerular localization of type III collagen in human kidney. *Kidney Int.*, **35**, 1202-1211 (1989).

22) Von der mark, H., Aumailley, M., Wick, G., Flerschmajer, R. & Timpel, R.: Immunohistochemistry, genuine size and tissue localization of collagen V. *Eur. J. Biochem.*, **142**, 493-502 (1984).

23) Hesse, H. & Engvall, E.: Type VI collagen. Studies on its localization, structure, and biosynthetic form with

monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem.*, **259**, 3955-3961 (1983).

24) Engvall, E., Hesse, H. & Killer, G.: Molecular assembly, secretion, and matrix deposition of type VI collagen. *J. Cell. Biol.*, **102**, 702-710 (1986).

25) Kimmelstiel, P., Kim, O. J. & Beres, J.: Studies on renal biopsy specimens, with the aid of the electron microscope. I. Glomeruli in diabetes. *Am. J. Pathol.*, **43**, 555-578 (1963).

26) Dachs, S., Churg, J., Mautner, W. & Grishman, E.: Diabetic nephropathy. *Am. J. Pathol.*, **44**, 155-168 (1964).

27) Morita, T., Kihara, I., Oite, T., Yamamoto, T. & Suzuki, Y.: Mesangiolytic. Sequential ultra-structural study of Habu Venom-induced glomerular lesion. *Lab. Invest.*, **38**, 94-102 (1978).

28) Yajima, G.: Pathological anatomical study on glomerulonephritis. *Acta Pathol. Jpn.*, **11** (Suppl), 317-343 (1961).

29) 石崎正道: ラット腎糸球体 Mesangium における Thy-1・1 抗原の存在について. *アレルギー*, **29**, 816-826 (1980).

30) 深瀬政市: 多発性神経炎および内分泌を惹起した孤立性骨髄腫 (Clinical conference). *日本臨床*, **26**, 2444-2456 (1968).

31) Trentham, D. E., Masi, A. T. & Marker, H. W.: Polyneuropathy and anasarca: Evidence for a new connective tissue syndrome and vasculopathic contribution. *Ann. Intern. Med.*, **84**, 271-274 (1976).

32) Becker, J., Schuppan, D., Hahn, G., Albert, G. & Reichart, P.: The immunohistochemical distribution of collagen type IV, V, VI and laminin in the human oral mucosa. *Arch. Oral Biol.*, **31**, 179-186 (1986).

33) Potter, E. L.: Normal and Abnormal Development of the Kidney. Year Book Medical Publishers, Chicago, 1972.

34) Mohan, P. E., Carter, W. G. & Spiro, R. G.: Occurrence of type VI collagen in extra-cellular matrix of renal glomeruli and its increase in diabetes. *Diabetes*, **39**, 31-37 (1990).

Collagenous Components, Morphogenesis and Disease Specificity of Intra-glomerular Laminated Nodular Lesion

Kenzo Ikeda, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Jusen Med Soc., 101, 528—535 (1992)

Key words diabetic laminated nodular lesion, mesangiolysis, Crow-Fukase syndrome, type IV collagen, type VI collagen

Abstract

In an attempt to clarify the morphogenesis of intra-glomerular laminated nodular lesions, fresh frozen and paraffin-embedded kidney specimens obtained from 53 patients with diabetic nephropathy and three patients with Crow-Fukase syndrome were examined comparatively. The method used serial sections treated for light (PAS and PAM stain) and immunofluorescence microscopies which were stained with respective monoclonal antibodies against type III, IV and VI collagen fibers. Two of the latter patients had no evidence of glucose intolerance, and the other had no overt diabetes. In diabetics, the nodular lesion consisted of two portions: one was the core portion of the nodular lesion, corresponding to a sequel of vascular pole and some continuous parts of diffuse lesions; the other was the surrounding laminated acellular area. The former was strongly PAM-positive and the latter was weakly positive. In addition, various forms of mesangiolyses were concomitantly observed. These included loosening and lysis of the mesangial matrix and detachment of anchor points, resulting in a loss of basic mesangial structure and formation of microaneurysm. In all three patients with Crow-Fukase syndrome, various forms of mesangiolyses seen in diabetics were also observed. In addition, in two patients, typical laminated nodular lesions were observed. However, these only consisted of laminated portions of the weakly PAM-positive area. These findings highly resembled those of diabetic glomerular lesions, except for the absence of the diffuse lesion. By comparative observations of the nodular lesions using serial sections, type VI collagen was strongly detected in the weakly PAM-positive laminated area in both diseases. These results suggest that the laminated nodular lesion was formed by an increase in type VI collagen fibers in the reconstructive process of mesangiolysis in both diseases and was not pathognomonic of diabetic nephropathy.